

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria papuana*)
DENGAN DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GINJAL MENCIT BALB/C DITELITI
SECARA HISTOLOGIS**



ARTIKEL ILMIAH

Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Persyaratan dalam Menempuh Program Pendidikan Sarjana

Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :

I Gusti Ayu Yunia Arlini

G2A 002 080

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG

2006

HALAMAN PENGESAHAN

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria papuana*) DENGAN DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GINJAL MENCIT *BALB/C* DITELITI SECARA HISTOLOGIS

Telah diuji dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro pada tanggal 9 Agustus 2006 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan

Semarang, 9 Agustus 2006

Ketua Penguji,

Penguji,

dr Andrew Johan, M.Si

NIP : 131 673 427

Drs. Suhardjono, M.Si, Apt.

NIP : 130 937451

Pembimbing,

dr Bambang Witjahjo, M.Kes

NIP: 131 281 555

ABSTRACT

**The Effect of Administering Fruit Ekstract of Mahkota Dewa (*Phaleria papuana*) In
Staging Dose on Histological Appearance of *Balb/C* Mice's Kidney**

I Gusti Ayu Yunia Arlini¹, Bambang Witjahjo²

¹ Student of Medical Faculty. Diponegoro University

² Lecturer, Department of Histology Medical Faculty. Diponegoro University

Background : Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) has been known in Indonesian common as anticancer, antiinflamatoir, and antihyperglycemic. Product of Mahkota dewa which has occurred in society, has broad variation dose. Mahkota dewa will be absorbed, distributed, metabolized and excreted in kidney. Kidney which is the main place for excretion, is often damaged by the excreted substance. Toxicity test for ethanol extract of Mahkota dewa has shown toxicity result for *Artemia salina* Leach. The objective of this study is to prove if there is any histological appearance effects of the Balb/c mice kidneys..

Method : This was an experimental study, using the post test only control group design. The samples were 25 Balb/c mice, randomizes into 5 groups, containing 5 Balb/c mice each. Group K is only given by standard diet. Group P1-P4 were given standard diet and Mahkota dewa with staging dose of 35, 70, 150, 280 µg/day.

Result : It was shown in this study that the damage of proximal tubule of the treaten group was significantly higher than control ($p < 0,05$). Comparison result between groups show significancy for K-P3, K-P4, P1-P3, P1-P4, P2-P4, P3-P4. The other groups, K-P1, K-P2, P1-P2, P2-P3, has shown unsignificancy result ($p > 0,05$).

Conclusion : The administering Mahkota dewa on histological appearance of Balb/c mice can damage the proximal tubules of Balb/c mice's kidney from dose 35 µg/day. Higher dose causes higher definite damage on Balb/c mice's kidney.

Keywords : Mahkota dewa (*Phaleria papuana*), proximal tubule, Balb/c mice

ABSTRAK

Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria papuana*) Dengan Dosis Bertingkat Terhadap Ginjal Mencit *Balb/c* Diteliti Secara Histologis

I Gusti Ayu Yunia Arlini¹, Bambang Witjahjo²

Latar belakang : Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) telah dipercaya oleh masyarakat sebagai antikanker, anti inflamasi dan anti-hiperglikemik. Produk yang beredar di masyarakat memiliki variasi dosis yang luas. Mahkota dewa akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Ginjal merupakan tempat utama ekskresi, sehingga sering mengalami kerusakan akibat terpapar zat tersebut. Hasil uji toksisitas ekstrak etanol buah Mahkota dewa menunjukkan hasil bersifat toksik terhadap *Artemia salina* Leach. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh yang timbul pada pemberian Mahkota dewa terhadap gambaran histologi ginjal mencit *Balb/c*.

Metode : Penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Jumlah sample 25 ekor mencit *Balb/c* yang dibagi dalam 5 kelompok secara acak, dan tiap kelompok terdiri atas 5 ekor. Kelompok K hanya diberi pakan standard, kelompok P1-4 masing-masing, secara berurutan, diberi pakan standard dan Mahkota dewa dosis 35; 70; 150; 280 µg/hari.

Hasil : Didapatkan kerusakan tubulus proksimal (degenerasi albuminosa) pada 5 kelompok dengan hasil berbeda bermakna dengan $p < 0,05$. Hasil perbandingan antar kelompok dengan berbeda bermakna terdapat antara kelompok K-P3, K-P4, P1-P3, P1- P4, P2-P4, P3-P4 ($p < 0,05$). Sedangkan hasil perbandingan antar kelompok K-P1, K- P2, P1- P2, P2- P3 berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$).

Kesimpulan : Pemberian Mahkota dewa pada mencit *Balb/c* menyebabkan kerusakan (degenerasi albuminosa) pada tubulus proksimal mencit *Balb/c* mulai dari dosis 35 µg/hari. Pemberian dengan dosis yang semakin tinggi menyebabkan tingkat kerusakan yang semakin nyata.

Kata kunci : Mahkota dewa (*Phaleria papuana*), Tubulus proksimal, Mencit *Balb/c*

PENDAHULUAN

Penggunaan obat tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit di Indonesia terus meningkat namun penggunaannya masih banyak yang bersifat empirik sehingga khasiat dan keamanannya masih diragukan. Salah satu tanaman obat yang banyak digunakan adalah Mahkota dewa.¹

Mahkota dewa memiliki nama latin *Phaleria papuana* Warb var. *Wichannii*. Tanaman ini dikenal juga dengan nama Pusaka dewa, buah simalakama, dan pau.² Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) dipercaya berkhasiat sebagai anti-kanker, oxytosin, anti-inflamasi, mengobati penyakit jantung, ginjal, lever, dan menormalkan tekanan darah sehingga mencegah stroke.³

Kandungan kimia yang terdapat di dalam Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) antara lain alkaloid yang berfungsi untuk detoksikasi racun dalam tubuh, flavonoid sebagai anti-radang, immunostimulant, antioksidan, anti-hiperglikemik, saponin sebagai anti-bakteri, anti-virus, sitotoksik, dan polyfenol sebagai antihistamin.⁴

Secara farmakokinetik, zat yang masuk dalam tubuh akan mengalami absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi.⁵ Ginjal merupakan tempat utama ekskresi, sehingga sering mengalami kerusakan akibat terpapar zat tersebut.⁶ Kerusakan ginjal dapat diidentifikasi berdasarkan perubahan struktur histologik, yaitu nekrosis tubular akut dan nefritis interstisial.⁷ Pada NTA nefrotoksik ginjal menjadi bengkak dan merah dengan gambaran histologik berupa pembengkakan tubulus proksimal.⁸

Dosis yang tepat untuk penggunaan Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) saat ini belum ditemukan, oleh karena itu sangat mungkin apabila efek toksik muncul apabila masyarakat menggunakan Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) dalam dosis yang berlebihan. Penelitian Purwantini dkk mengenai uji toksisitas terhadap *Artemia salina leach* (uji BSLT) menunjukkan hasil yang bersifat toksik.⁹ Hal ini mendorong peneliti untuk mengetahui bagaimana gambaran histologik ginjal mencit *Balb/c* setelah pemberian Mahkota dewa dosis bertingkat selama 14 hari. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh yang timbul pada pemberian Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) terhadap gambaran histologik ginjal mencit *Balb/c* dengan dosis bertingkat.

METODA PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Besar sampel penelitian ditentukan berdasarkan *Research Guidelines For Evaluating The Safety and Efficacy Of Herbal Medicine*, yaitu jumlah mencit pada tiap kelompok minimal 5 ekor.¹⁰ Jumlah sampel penelitian 25 ekor mencit *Balb/c*. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok secara acak dan tiap kelompok terdiri atas 5 ekor mencit jantan strain *Balb/c*, umur 8 minggu, berat \pm 20 gram, tidak ada cacat anatomi. Kelompok kontrol hanya diberi pakan standard. Kelompok perlakuan 1-4 masing-masing secara berurutan, diberi pakan standard dan ekstrak Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) dengan dosis 35; 70; 150; 280 μ g/hari selama 14 hari.

Setelah perlakuan mencit diterminasi, kemudian diambil organ ginjalnya lalu difiksasi dengan buffer formalin 10% dan diproses dengan menggunakan metode baku histologik dengan pewarnaan HE. Dari setiap organ diamati dibawah mikroskop dalam 5 lapangan pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah tubulus proksimal ginjal. Dengan kriteria sebagai berikut :

Tabel 1. Kriteria penilaian kerusakan struktur tubulus proksimal ginjal :

Tingkat kerusakan tubulus proksimal /Lapangan pandang	Skor
0 – 25 %	1
26 -50 %	2
51 – 75 %	3
76 -100 %	4

Data yang dikumpulkan merupakan data primer hasil pengamatan mikroskopis. Variable bebas berskala nominal berupa pemberian Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) pada kelompok 1-4. Variabel tergantung berskala ordinal berupa tingkat kerusakan pada tubulus proksimal ginjal. Data diolah menggunakan komputer dengan program SPSS 13.0 dan diuji beda dengan menggunakan statistik non parametrik *Kruskal-Wallis*, bila ada beda bermakna dilanjutkan dengan tes *Mann-Whitney U*. Jika didapatkan $p < 0,05$ maka ada perbedaan bermakna dan $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan bermakna.

HASIL

Kerusakan tubulus proksimal ginjal mencit *Balb/c* diperiksa dengan menghitung jumlah tubulus proksimal yang mengalami kerusakan (degenerasi albuminosa) dalam 5 lapangan pandang. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rerata jumlah tubulus proksimal yang membengkak dalam 5 lapangan pandang :

Kelompok	Mean	SD	Median	p [*]
K	-	-	-	0,001
P1	1,40	0,548	1,00	
P2	1,60	,0548	2,00	
P3	2,20	0,447	2,00	
P4	3,40	0,548	3,00	

p^{*} : *Kruskal-Wallis Test*

Hasil uji Non-Parametrik *Kruskal-Wallis* menunjukkan ada beda bermakna pada rerata kerusakan tubulus proksimal ginjal pada 5 kelompok yang diuji (p = 0,001). Kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney U*.

Tabel 2. Uji Statistik Perbandingan Antar Kelompok

	K	P1	P2	P3	P4
K	—	0,134	0,050	0,004*	0,005*
P1	0,134	—	0,549	0,042*	0,007*
P2	0,050	0,549	—	0,093	0,007*
P3	0,004*	0,042*	0,093	—	0,014 *
P4	0,005*	0,007*	0,007*	0,014 *	—

* : berbeda bermakna (p < 0,05)

Dengan uji *Mann-Whitney U* didapatkan hasil $p < 0,05$ antara kelompok K dan P3 ($p = 0,004$), K dan P4 ($p = 0,005$), P1 dan P3 ($p = 0,042$), P1 dan P4 ($p = 0,007$), P2 dan P4 ($p = 0,007$), P3 dan P4 ($p = 0,014$). Hasil tersebut menunjukkan terdapat perubahan gambaran histologik ginjal mencit *Balb/c* dengan berbeda bermakna.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, diperoleh hasil uji statistic antara kelompok kontrol dengan kelompok P1 dan P2 berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok P1 dan P2 pada pemberian Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) dengan dosis 35 dan 70 $\mu\text{g}/\text{hari}$ sudah menyebabkan kelainan pada gambaran histologik ginjal walaupun kerusakan tubulus proksimal yang terjadi tidak signifikan.

Sedangkan antara kelompok kontrol dengan kelompok P3 dan P4 pada pemberian Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) dengan dosis 150 dan 280 $\mu\text{g}/\text{hari}$ didapatkan hasil uji statistik berbeda bermakna ($p < 0,05$). Seiring dengan meningkatnya dosis yang diberikan pada mencit kelompok P3 dan P4 terjadi peningkatan jumlah kerusakan tubulus proksimal ginjal dan mulai menunjukkan kerusakan yang signifikan.

Ekskresi di ginjal merupakan hasil dari 3 proses, yaitu filtrasi di glomerulus, sekresi aktif di tubuli proksimal, serta reabsorpsi pasif di tubuli proksimal dan distal.¹¹ Tubulus proksimal ginjal merupakan tempat pertama yang menyelenggarakan penyerapan kembali (reabsorpsi) bahan-bahan filtrat dan juga sangat aktif dalam proses pembuangan produk tertentu dari darah.¹²

KESIMPULAN

Pemberian Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) pada mencit *Balb/c* menyebabkan perubahan gambaran histologik tubulus proksimal ginjal mencit *Balb/c* berupa degenerasi albuminosa mulai dari dosis 35. $\mu\text{g}/\text{hari}$. Derajat kerusakan (degenerasi albuminosa) tubulus proksimal sesuai dengan meningkatnya dosis.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut tentang kandungan Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) yang bersifat toksik terhadap ginjal.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh Mahkota dewa (*Phaleria papuana*) terhadap

gambaran histologik dan fungsi ginjal dengan waktu yang lama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Alloh SWT., kedua orangtua, dr. Bambang Witjahjo, MKes sebagai dosen pembimbing atas arahan selama penelitian ini, dr. Udadi Sadhana, MKes selaku reviewer proposal, seluruh staf Bagian Histologi FK UNDIP yang telah membantu dalam pembuatan preparat, dr Tri Laksono selaku konsultan dalam penentuan dosis Mahkota dewa, dr Ika Pawitra Miranti beserta staf Bagian Patologi Anatomi yang telah membantu dalam pembacaan preparat, Staf laboratorium farmasi dan Biokimia FK UNDIP yang telah membantu dalam pemeliharaan mencit, serta semua pihak yang telah membantu penulis hingga terselesaikannya artikel karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kuswari. Mahkota dewa tanaman liar penghasil uang. Available from: <http://www.mitra-bisnis.com/02063/05063a.htm>. accessed May 25, 2005.
2. Iwan husdiantama editor. Phaleria papuana warb var. wichannii (val) back/phaleria. Available from: <http://www.geocities.com/niharder/obat-alternatif/made.htm>. Accessed Aug 15, 2005.
3. Satrya. Buah simalakama ternyata berkhasiat. Available from: <http://www.pikiran.rakyat.com/cetak.0903/10/0109.htm>. Accessed july 18, 2005.
4. Rahasia alam untuk penyembuhan. Available from: <http://www.ejiv.com/mn-shop/member/rn0001.html>. Accessed Sep 11, 2005.
5. Bourne HR, Zastrow M. Reseptor dan farmakodinamika obat. Didalam: Katzung BG, Dripa S, Rahardjo, Widayat S, Hamzah, Endang I editor. Farmakologi dasar dan klinik, edisi I. Jakarta : Salemba medika, 2001: 20-4
6. Guyton A, Hall J. Pembentukan urin oleh ginjal. Didalam: Guyton, Hall, Irawati S editor. Fisiologi kedokteran . Edisi 9. Jakarta: EGC, 1997 : 399-403

7. Shortland JR. Ginjal dan traktus urinarius. Didalam: Underwood JCE, Sarjadi, editor. Patologi umum dan sistemik, edisi 2. Jakarta : EGC, 1999; 2 : 642-675
8. Cotran RS. Ginjal dan system penyalurannya. Didalam: Robbins SL, Kumar Vinay. Dasar patologi penyakit, edisi 5. Jakarta : EGC, 1999: 581-2
9. Lucie Widowati. Kajian hasil penelitian mahkota dewa. Jurnal bahan alam Indonesia 2005;vol.4: 223-7
10. Worl Health Organization. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila : World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 1993 : 35
11. Ganiswara GS, Rianto S, Syatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi, editor. Farmakologi dan terapi, edisi 4. Jakarta: Gaya Baru, 2001 : 1-10
12. Andry Hartono. Prinsip diet penyakit ginjal, edisi IV. Jakarta : ARCAN, 1995 : 1-10

LAMPIRAN 1

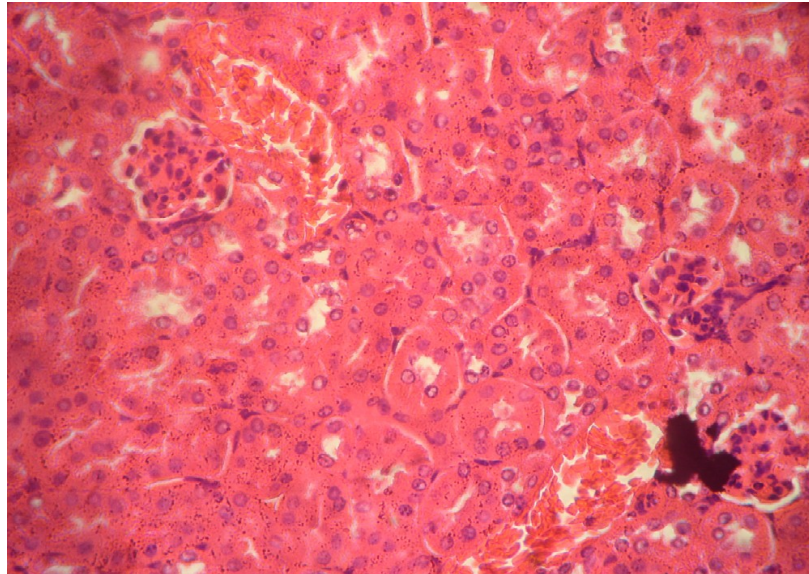
Table 1. Skor Kerusakan (degenerasi albuminosa) tubulus proksimal ginjal dalam 5 lapangan pandang.

Kelompok mencit	Lapangan pandang					Rerata
	I	II	III	IV	V	
K1	1	1	1	1	1	1,00
K2	1	1	1	1	1	
K3	1	1	1	1	1	
K4	1	1	1	1	1	
K5	1	1	1	1	1	
P1.1	1	1	2	1	1	1,40
P1.2	1	1	1	1	1	
P1.3	2	1	1	1	2	
P1.4	2	2	1	1	1	
P1.5	1	1	2	1	1	
P2.1	2	2	2	1	1	1,60
P2.2	2	2	1	2	1	
P2.3	1	1	2	1	1	
P2.4	2	2	1	1	2	
P2.5	1	1	2	1	1	

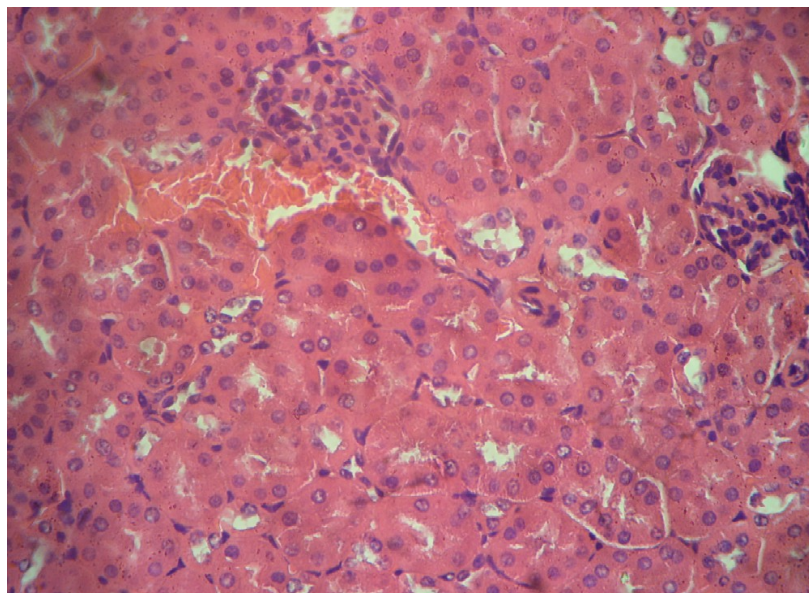
P3.1	2	2	1	2	1	2,20
P3.2	2	2	1	2	2	
P3.3	2	2	2	2	1	
P3.4	3	2	1	1	2	
P3.5	2	2	2	1	1	
P4.1	4	3	4	3	2	3,40
P4.2	3	2	3	2	2	
P4.3	3	3	3	2	2	
P4.4	4	2	2	4	4	
P4.5	3	3	3	2	2	

LAMPIRAN 2

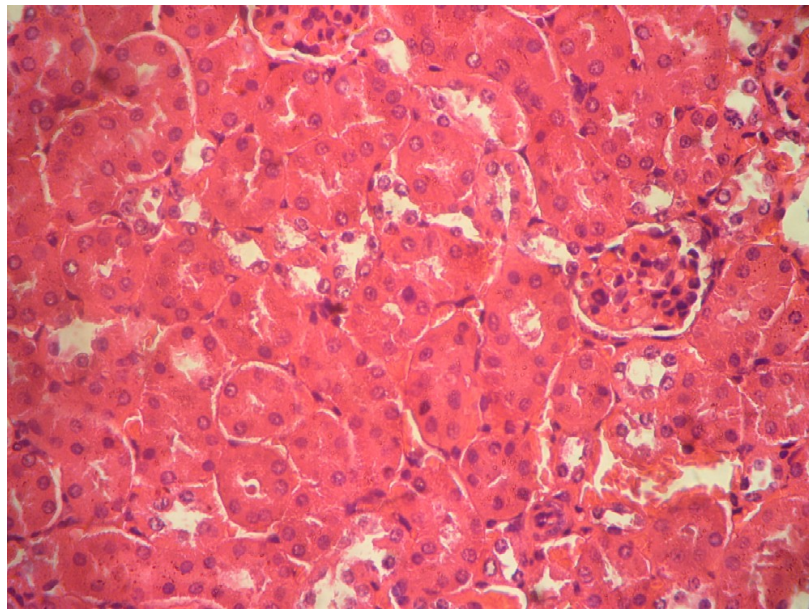
GAMBARAN HISTOLOGI GINJAL MENCIT *Balb/c*



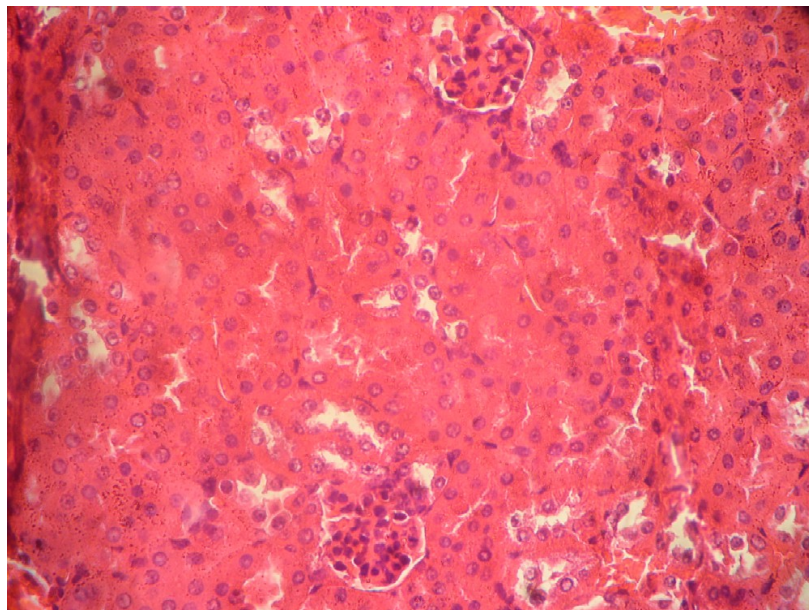
Degenerasi albuminosa tubulus proksimal skor 1



Degenerasi albuminosa tubulus proksimal skor 2



Degenerasi albuminosa tubulus proksimal skor 3



Degenerasi albuminosa tubulus proksimal skor 4

LAMPIRAN 3

Deskripsi jumlah tubulus proksimal yang rusak pada 5 kelompok

Descriptives					
K	J	L	L	1.40	.242
				.75	
				2.08	
				1.39	
				1.00	
				.300	
				.242	
				1	
				2	
				1	
P	L	L	L	1	
				.609	.913
				-.33	.5000
				1.60	.242
				.25	
				2.25	
				1.61	
				.50	
				.300	
				.242	
P	L	L	L	1	
				2	
				1	
				1	
				-.609	.913
				-.33	.5000
				.50	
				1.64	
				2.76	
				2.17	
P	L	L	L	2.00	
				.50	
				.300	
				.242	
				2	
				3	
				1	
				1	
				2.539	.913
				.2000	.5000
P	L	L	L	3.40	.242
				2.75	
				.40	
				3.39	
				.300	
				.300	
				.242	
				3	
				4	
				1	
				1	
				-.609	.913
				-.33	.5000

Uji Non Parametrik *Kruskal Wallis*

Ranks					
K	J	P	P	2.20	2
				9.30	2
				11.50	2
				16.30	2
				22.70	2
				25	2

Test 2

C	18.228	K
b		4
A	100.	

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	K	2	4.50	22.50
ft	P	2	6.50	32.50
	T	10		

Test Statistic

	K
V	7.200
V	22.200
Z	-1.200
A	.134
E	
S	.310

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	K	2	4.00	20.00
ft	P	2	7.00	32.00
	T	10		

Test Statistic

N	2.000
V	50.000
Z	-1.994
A	.050
E	.151
S	

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	K	2	3.00	12.00
ft	P	2	8.00	40.00
	T	10		

Test Statistic

N	2.000
V	12.000
Z	-5.887
A	.004
E	.008
S	

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	K	2	3.00	12.00
ft	P	2	8.00	40.00
	T	10		

Test Statistic

N	1000
V	12.000
Z	-2.832
A	.002
E	
S	.008

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	P	2	2.00	25.00
J	P	2	2.00	30.00
	T	10		

Test Statistic

N	10.000
V	22.000
Z	-.600
A	.249
E	
S	.690

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	P	2	3.80	19.00
J	P	2	7.20	36.00
	T	10		

Test Statistic

K	4.000
V	19.000
Σ	-5.035
A	.045
E	.090
S	

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	P	2	3.00	12.00
J	P	2	8.00	40.00
	T	10		

Test Statistic

K	0.000
V	12.000
Σ	-5.094
A	.007
E	.008
S	

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	P	2	4.50	21.00
J	P	2	9.80	34.00
	T	10		

Test Statistic

N	6.000
V	21.000
Z	-1.678
A	.090
E	.222
S	

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	P	2	3.00	12.00
jt	P	2	8.00	40.00
	T	10		

Test Statistic

N	.000
V	12.000
Z	-2.694
A	.007
E	.008
S	

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks				
K	P	2	3.30	16.50
jt	P	2	7.70	38.50
	T	10		

Test Statistic

μ	1.200
σ	16.200
Σ	-2.460
A	.014
E	
S	.010